Blutbildveränderungen leukämiekranker Kinder bei intramuskulärer Verabreichung von Cytosin - Arabinosid

Eberhardt Prentl

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0028

Aus der Kinderklinik im Dr. von Hauner'schen
Kinderspital der Universität München
Direktor: Professor Dr. K. Betke

BLUTBILDVERÄNDERUNGEN LEUKÄMIEKRANKER KINDER BEI INTRAMUSKULÄRER VERABREICHUNG VON CYTOSIN - ARABINOSID

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Eberhardt Prentl
aus
Schloss Stetten

München 1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. R. Haas
Mitberichterstatter: Professor Dr. K. Betke
Dekan: Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 6. Dezember 1979

UNIV. LEIDEN BIBL.

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Inhaltsangabe

1. Einleitung

2. Auswertung

I. AML (Akute Myeloische Leukämie)

a) i.m. - Applikation

b) i.v. - Applikation

c) Vergleich i.m. - i.v. bei der AML

II. ALL (Akute Lymphatische Leukämie)

a) i.m. - Applikation - bei Erstzyklen (25)

b) i.m. - Applikation - bei ALL Rezidiven (50 Mehrfachzyklen)

c) i.m. - Applikation bei sämtlichen ALL - Zyklen (75)

d) i.v. - Applikation bei ALL

e) Vergleich i.m. - i.v. bei ALL

f) Knochenmarkstransplantation

III. Vergleich insgesamt (AML, ALL, Rezidive) von i.m. - i.v.

IV. Frage der Erhaltungstherapie (Kumulation) bei Mehrfachzyklen

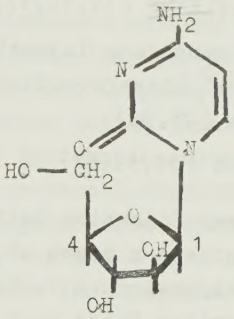
V. Diskussion und Zusammenfassung

VI. Nebenwirkungen

3. Literatur

Einleitung

Im Rahmen des COAP - Schemas wird ARA-C (Cytosin - Arabinosid) zusammen mit Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison zur Behandlung von akuten Leukämien eingesetzt.



Cytosin-Arabinosid (ARA-C), ein Pyrimidin - Antagonist, hat vor allem im Rahmen der Remissionsinduktionstherapie akuter Leukämien große Bedeutung erlangt. Bevor das Zytostatikum seine hemmende Wirkung auf die DNS-Synthese proliferierender Zellen entfalten kann, muß es zur Nukleotidform phosphoryliert werden. Das Triphosphat des Cytosin-Arabinosid (Ara-CTP) stellt den in erster Linie wirksamen Metaboliten dar.(30,31,54,55,56)

COAP - Schema (modifiziert, ALL 77-01 Studie)

Cyclophosphamid		400mg/m^2	i.v.	Tag 1
Vincristin		1,5mg/m^2	i.v.	Tag 1
Cytosin-Arabinosid		100mg/m^2	i.v.	Tag 1-5
	oder	60mg/m^2	i.m.	alle 12 Stunden x 5 Tage
Prednison		40mg/m^2	p.o.	Tag 1-5

In der Literatur wird eine Anwendung in folgenden Dosen und Applikationsformen beschrieben:

1. Intravenöse Gabe 2xtäglich 50-100mg/m^2 Körperoberfläche (1-5,10-14,19-21,30,31,34,35,55,56,57)
2. Dauertropfinfusion über 8-24 Stunden in einer Dosis von 100mg/m^2 Körperoberfläche (12,16,17,20,27,30,31, 55,56,57)
3. Erhaltungstherapie als subcutane Injektion (12,34) 1xwöchentlich 80-100mg/m^2 Körperoberfläche oder 3-6mg/kg per os täglich (25,34)
4. Intrathekale Applikation (34,35,57)

Nach einmaliger intravenöser Injektion fallen die ARA-C Blutspiegel bei Leukämiepatienten rasch ab. Die Eliminationskurven zeigen einen biphasischen Verlauf, wobei die Halbwertzeit der ersten steilen Phase nach Untersuchungen im Bereich 5 bis 14 min. liegt. Die empirisch festgelegte, minimale therapeutisch wirksame Plasmakonzentration von 0,025 bis 0,05 µg ARA-C/ml kann nach intravenöser Injektion von 3mg ARA-C/kg bei einem Teil der Patienten in weniger als 1 Stunde unterschritten werden. Wenn dieselbe Dosis in Form einer kontinuierlichen Infusion verabreicht wird, ist es möglich, ausreichend hohe Plasmaspigel über mehrere Stunden aufrechtzuerhalten. (30,34)
Nach oraler Einnahme von Cytosin-Arabinosid darf nach Untersuchungsergebnissen nicht bei allen Patienten mit wirksamen Blutkonzentrationen gerechnet werden. Die therapeutische Wirkung dieser Applikationsform ist noch nicht als gesichert zu betrachten. (12,30)

Frei in Boston (23) hat in seiner Klinik erstmals ARA-C intramuskulär appliziert.

In der Hauner'schen Kinderklinik der Universität München

wurden seit 1976 Kinder mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Rahmen des COAP-Schemas mit ARA-C intramuskulär behandelt.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob ARA-C bei intramuskulärer Applikation eine als effektiv für die Therapie zu bezeichnende Wirkung auf die Parameter des peripheren Blutbildes (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) zeigt. Die selben Parameter sollen zum Vergleich zwischen i.m.- und i.v. - Applikation dienen. Des weiteren soll die Frage einer eventuell kumulativen Wirkung innerhalb der Erhaltungstherapie geprüft werden - d.h. es soll die Wirkung von ARA-C nach erstmaliger Behandlung mit mehrfacher Gabe des Medikaments verglichen werden.

Auswertung

Vorgehen:
Zur Verfügung standen die Onkologie - Verlaufsbögen der Kinderklinik der Universität München. Aus diesen Bögen ging hervor:

1. Peripheres Blutbild: Hämoglobin mg%
   Thrombozyten / mm^3
   Leukozyten / mm^3
   Granulozyten / mm^3
   Lymphozyten / mm^3
   Monozyten / mm^3
2. Datum der Diagnosestellung
3. Alter der Patienten
4. Körperoberfläche der Patienten
5. Risikofaktoren
6. Nebenwirkungen

Es wurden erfaßt:
Patienten mit AML und ALL sowie Patienten mit Rezidiven.

Untersucht werden sollte die Wirkung von ARA-C auf das periphere Blutbild. Hier wurde ARA-C sowohl intramuskulär als auch in einigen Fällen i.v. appliziert, wobei 100mg für 5 Tage i.v. oder 60mg 2 x täglich i.m. pro m^2 Körperoberfläche verabreicht wurden.

Auszuwerten waren:
AML: 3 Patienten - 2 Patienten wurden sowohl i.m. als auch i.v. behandelt, 1 Patient nur i.m.
ALL: 19 Patienten, die nur einmal im Rahmen eines Schemas mit ARA-C i.m. behandelt wurden, 6 Patienten mit Rezidiven, die mehrfach behandelt wurden. Insgesamt wurden 75 Zyklen beurteilt.

6 Patienten wurden i.v. behandelt, dabei wurden 7 Zyklen ausgewertet.

Die Werte des peripheren Blutbildes vor Beginn eines TherapiezyKlus wurden verglichen mit den Werten nach 1 Woche, 2 Wochen, 3 und 4 Wochen nach Behandlungsbeginn bei i.m. - Applikation.

Bei i.v. - Applikation wurde ein Zeitraum von 3 Wochen nach Therapiebeginn beobachtet.

I. AML

a) i.m. - Applikation

Es wurden 3 Patienten mit AML im Rahmen des COAP-Schemas mit ARA-C i.m. behandelt.
Hierbei wurden 54 Behandlungszyklen durchgeführt und ausgewertet.
Dosierung des ARA-C: Ein Behandlungszyklus dauert 5 Tage. Dabei erhielten die Patienten 2 x täglich 60 mg ARA-C / m^2 Körperoberfläche i.m.

		Ausgangswert	nach 1 Woche	nach 2 Wochen	nach 3 Wochen	nach 4 Wochen
Hb g%		11,84	11,49	9,88	10,9	11,83
Standardabweichung	s	0,5	1,4	2,3	1,5	0,5
Thrombozyt./mm³		233000	148000	166000	255600	238900
	s	92500	71000	120000	96000	92000
Leukozyt./mm³		6550	5120	4900	6220	6150
	s	5200	2300	4200	4600	4700
neutrophile Granuloz./mm³		3511	3169	1588	1710	3258
Lymphoz./mm³		1620	1289	1766	1859	1579
Monoz./mm³		885	286	607	591	611

Beurteilung:

a) Der Hämoglobinwert fällt nach Behandlung mit ARA-C i.m. ab. Er hat seinen niedrigsten Wert nach 2 Wochen und erholt sich nach 4 Wochen wieder zum Ausgangswert.
b) Die Thrombozyten fallen eine Woche nach Therapiebeginn auf ca. 64 % des Ausgangswertes sehr deutlich ab und erreichen nach 3 Wochen wieder den Ausgangswert.
c) Die Leukozyten fallen 2 Wochen nach Therapie-

beginn auf 75% des Ausgangswertes ab. Nach 3 Wochen haben sie wieder den Ausgangswert erreicht.

d) Die Granulozyten fallen ebenfalls nach 2 Wochen ab auf ca. 45% des Ausgangswertes und erholen sich erst nach 4 Wochen wieder.

e) Die Lymphozyten fallen nach 1 Woche, erholen sich nach 2 Wochen und bleiben dann konstant.

f) Die Monozyten fallen ebenfalls nach 1 Woche stark ab und sind nach 2 Wochen etwa bei 600 / mm^3.

Abb.1: Hämoglobin-Mittelwerte in g% bei AML - i.m. - Applikation und Standardabweichungen.

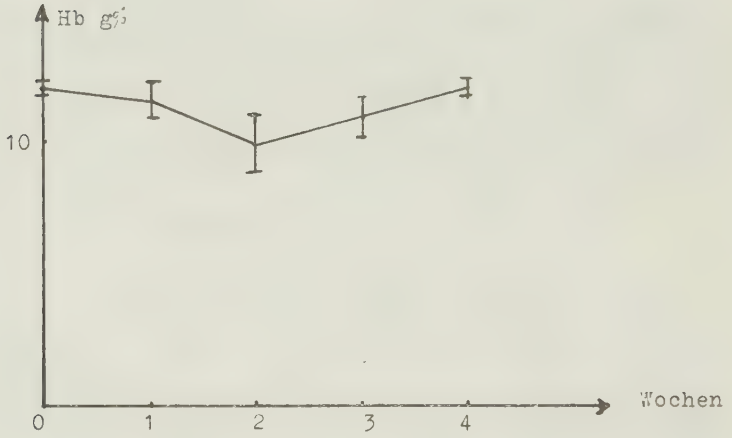
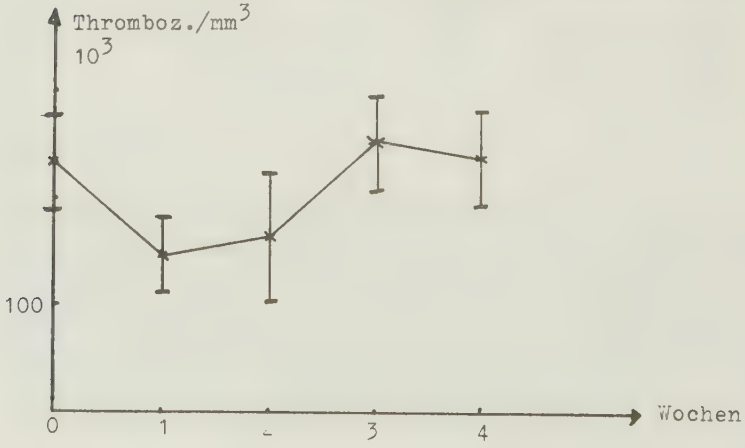


Abb.2: Thrombozyten-Mittelwerte bei AML - i.m. - Applikation und Standardabweichungen



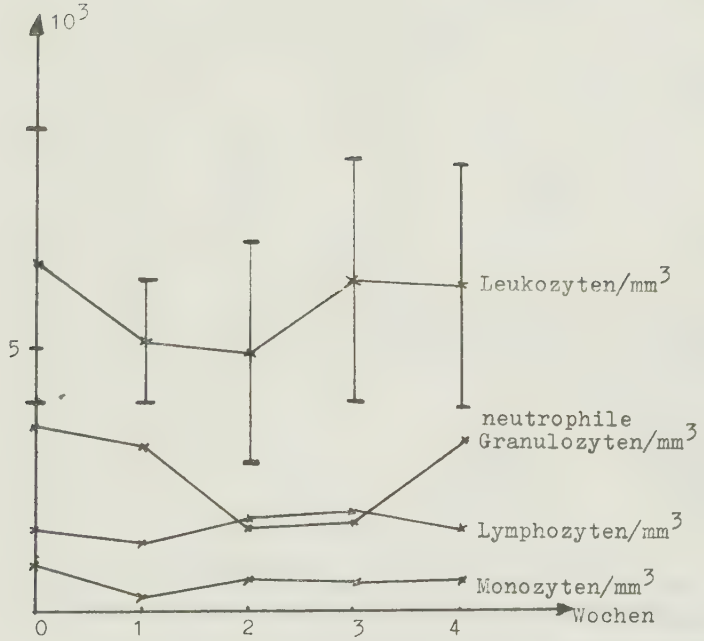


Abb.3: Mittelwerte von Leukozyten, Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten pro mm^3 bei AML - i.m. - Applikation

b) i.v. - Applikation

2 Patienten mit AML wurden i.v. mit ARA-C behandelt. Dabei wurden 4 Zyklen jeweils über einen Zeitraum von 3 Wochen nach Therapiebeginn beobachtet.
Dosis: Die Patienten erhielten pro Zyklus 5 Tage lang täglich 100mg i.v. als Dauertropf.

	Ausgangs-wert	nach 1Woche	nach 2Wochen	nach 3Wochen
Hb g%	12,38	9,9	9,9	9,1
Thrombozyt./mm³	37000	45000	20400	73725
Leukozyt./mm³	15700	2550	2800	13750
neutrophile Granulozyt./mm³	6045			
Lymphozyt./mm³	6092			
Monozyt./mm³	675			

Die Werte für Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten wurden während der Beobachtungszeiträume zu selten gemessen, sodaß eine Beurteilung nicht möglich ist.

Beurteilung:

a) Der Hämoglobinwert verändert sich auch bei der i.v. - Gabe von ARA-C. Er fällt nach 1 Woche auf 9,9 ab (um etwa 20%) und bleibt bis nach 3 Wochen konstant.
b) Die Thrombozyten fallen nach 2 Wochen auf fast die Hälfte ab und steigen nach 3 Wochen auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes an.
c) Die Leukozyten fallen sehr deutlich ab. Nach 1 Wo-

che auf ca. 16% vom Ausgangswert, nach 2 Wochen auf ca. 18%. Nach 3 Wochen sind sie wieder nahezu beim Ausgangswert.

c) Vergleich i.m. - i.v. bei der A.L

1. Der Hämoglobinwert fällt bei beiden Behandlungsformen ab. Bei i.v. - Applikation ist nach 1 Woche, bei i.m. - Applikation nach 2 Wochen der niedrigste Wert zu beobachten.
2. Die Thrombozyten fallen sowohl bei i.m.- als auch bei i.v. - Applikation nach 2 Wochen deutlich ab. Nach 3 und 4 Wochen sind sie bei i.m. - Applikation wieder auf den Ausgangswert angestiegen, während sie bei i.v. - Applikation nach 3 Wochen deutlich über den Ausgangswert ansteigen.
3. Die Leukozyten fallen bei i.v. - Applikation schneller und deutlicher. Der Tiefstwert ist bei i.v. - Behandlung nach 1 Woche erreicht, während bei i.m. - Behandlung der Tiefstwert erst nach 2 Wochen erreicht wird. Bei beiden Gruppen steigt die Leukozytenzahl jedoch wieder auf die Ausgangswerte an.

Insgesamt läßt sich sagen, daß bei beiden Applikationsformen eine deutliche Reaktion auf das periphere Blutbild zu beobachten ist, wobei nach i.v.-Gabe die Reaktion früher und deutlicher eintritt.

Abb.4: Hämoglobin-Mittelwerte in g% bei AML
i.v. - Applikation

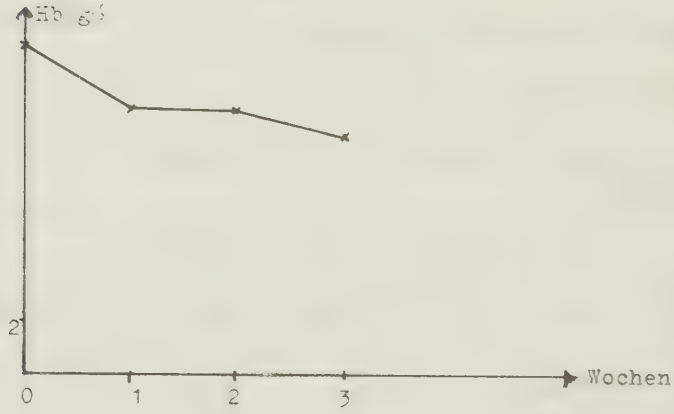
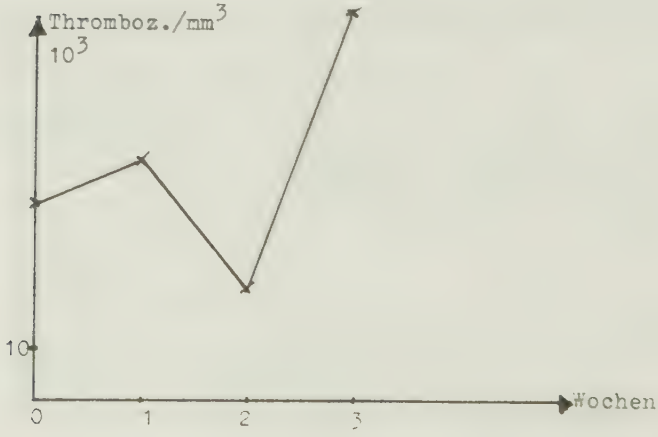


Abb.5: Thrombozyten-Mittelwerte bei AML
i.v. - Applikation



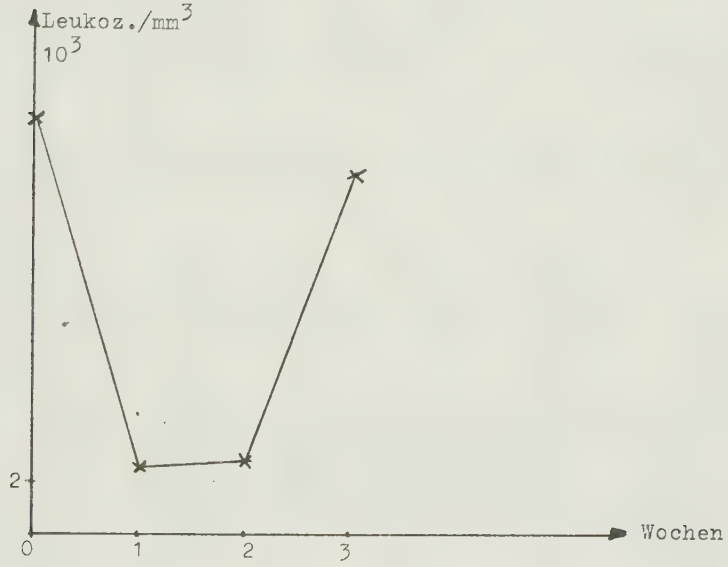


Abb.6: Leukozyten-Mittelwerte pro mm^3 bei AML i.v. - Applikation

II. ALL

a) i.m. - Applikation / Erstzyklen

19 Patienten mit ALL wurden im Rahmen des COAP-Schemas mit ARA-C einmalig behandelt und hier bewertet.
Bei 6 Patienten mit ALL - Rezidiven wurden in dieser Gruppe nur der erste Zyklus der Gesamtbehandlung mitbewertet.
Insgesamt wurden also 25 Erstzyklen ausgewertet.
Die Dosis betrug bei allen diesen Patienten 2 x täglich 60mg ARA-C pro m^2 Körperoberfläche i.m. für 5 Tage.

		Ausgangswert	nach 1Woche	nach 2Wochen	nach 3Wochen	nach 4Wochen
Hb g%	$\bar{x}$	10,8	9,9	9,3	10	11
	s	1,7	1,6	1,78	1,5	1,6
Thrombozyt./mm^3	$\bar{x}$	164000	150000	139000	218000	223000
	s	74000	140000	112000	92000	98000
Leukozyt./mm^3	$\bar{x}$	6720	5020	3525	2720	4023
	s	5200	2200	2300	1200	2100
neutrphile Granuloz./mm^3		3697	3596	1894	1371	2294
Lymphoz./mm^3		2388	1356	1643	1345	1137
Monoz./mm^3		859	311	382	300	375

Wie in der Einführung erwähnt, sollte in dieser Arbeit vor allem kritisch überprüft werden, ob ARA-C bei intramuskulärer Applikation eine effektive Wirkung auf die Parameter des peripheren Blutbildes zeigt.
Im folgenden werden daher die erhaltenen Änderungen einer statistischen Analyse unterworfen.*

Abb.7: Hämoglobin-Mittelwerte in g% bei ALL i.m. - Applikation / Erstzyklen

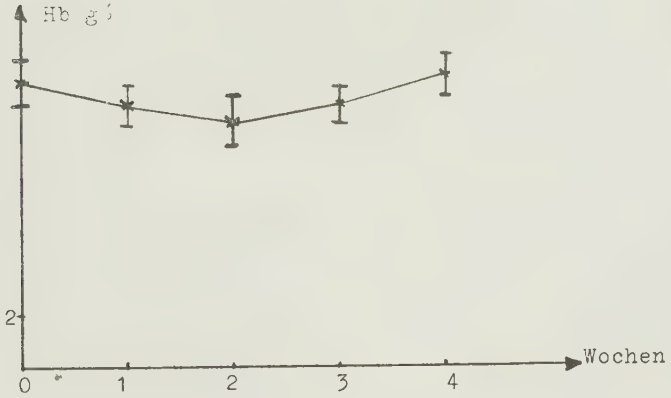
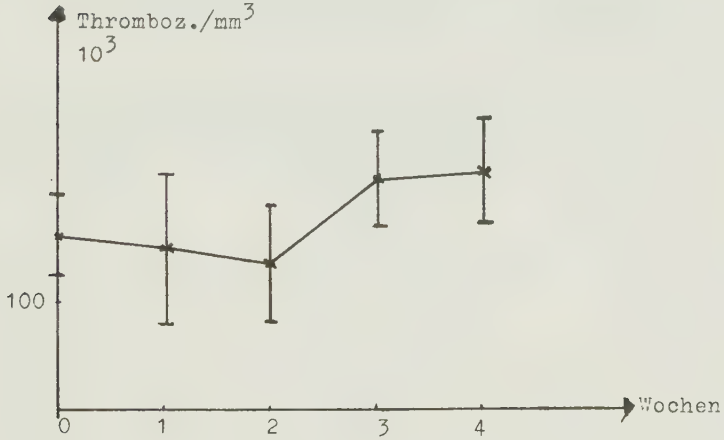


Abb.8: Thrombozyten-Mittelwerte bei ALL i.m. - Applikation / Erstzyklen



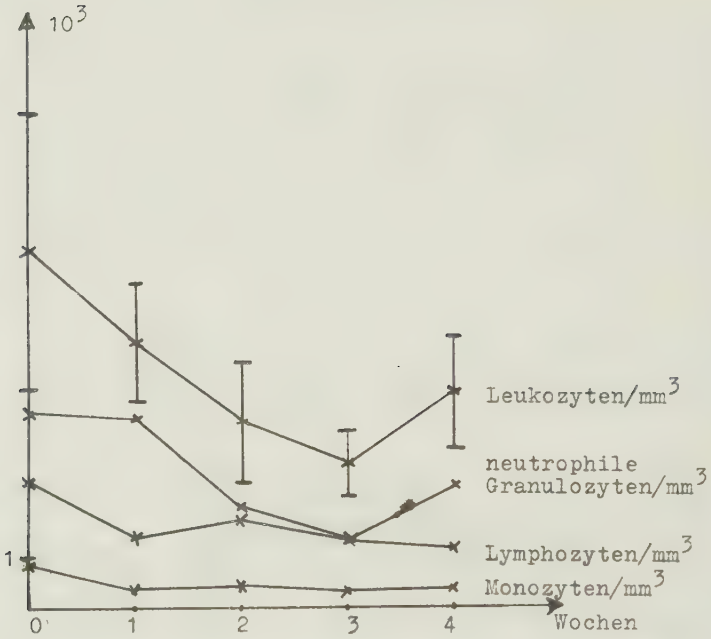


Abb.9: Mittelwerte von Leukozyten, neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten pro mm^3 bei ALL i.m. - Applikation / Erstzyklen

Es wurden eine Rangvarianzanalyse (Friedman-Test) und anschließend multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox durchgeführt.(27)

* Unser Dank gilt Herrn Thieme vom Institut für Statistik und Biomathematik, München-Großhadern, für die Unterstützung und Beratung bei der Durchführung der statistischen Teste.

1. Hämoglobin

Anzahl der Blöcke: N = 16
Anzahl der Stichproben: K = 5

Die Rangsummen ergaben:

Rangsumme 1 = 57
" 2 = 41,5
" 3 = 33,5
" 4 = 45
" 5 = 63

Chi - Quadrat (Friedman) = 14,27672956
$p < 0,01$, d.h. es besteht eine Fehlerbreite von 1%
Die Bedingungen sind korrigiert bei 4 Freiheitsgraden.

Nach den multiplen Vergleichen nach Wilcoxon und Wilcox ergeben sich folgende Rangdifferenzen:

Stichproben	Rangdifferenzen	
1 - 2	15,5	
1 - 3	23,5	$p < 0,1$ 10%
1 - 4	12	
1 - 5	6	
2 - 3	8	
2 - 4	3,5	
2 - 5	21,5	

Stichproben	Rangdifferenzen	
3 - 4	11,5	
3 - 5	29,5	$p < 0,01$ 1%
4 - 5	18	

Diese Werte besagen, daß sich mit einer statistischen Genauigkeit von 1% der Hämoglobinwert bei ALL - Erstzyklen nach ARA-C i.m. - Gabe verändert und zwar vom Ausgangswert zur 2. Woche und von der 2. Woche im Vergleich zur 4. Woche.
Im Klartext bedeutet das, daß der Hämoglobinwert durch ARA-C i.m. statistisch einwandfrei beeinflußt wird: Der Wert sinkt nach 2 Wochen ab und erreicht nach 4 Wochen wieder den Ausgangswert.

2. Thrombozyten

Anzahl der Blöcke: N = 14
Anzahl der Stichproben: K = 5

Rangsumme 1 = 42
" 2 = 35
" 3 = 28
" 4 = 52
" 5 = 53

Chi - Quadrat (Friedman) = 13,31428571
$p < 0,01$ bei 4 Freiheitsgraden

Multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox:

Stichproben	Rangdifferenzen
1 - 2	7
1 - 3	14
1 - 4	10
1 - 5	11

Stichproben	Rangdifferenzen	
2 - 3	7	
2 - 4	17	
2 - 5	18	
3 - 4	24	$p < 0,05$ 5%
3 - 5	25	$p < 0,05$ 5%
4 - 5	1	

Das bedeuted, daß sich die Thrombozytenwerte zwischen der 2. und 3. Woche und 2. und 4. Woche am stärksten verändern und zwar wiederum statistisch eindeutig. Die Thrombozyten fallen zunächst ab, um dann über den Ausgangswert anzusteigen.

3. Leukozyten

Anzahl der Blöcke: N = 19
Anzahl der Stichproben: K = 5

Rangsumme 1 = 81
" 2 = 67,5
" 3 = 50,5
" 4 = 29
" 5 = 57

Chi - Quadrat (Friedman) = 31,926 $p < 0,001$
Die Bedingungen sind korrigiert bei 4 Freiheitsgraden.

Multiple Vergleicne nach Wilcoxon und Wilcox:

Stichproben	Rangdifferenzen	
1 - 2	13,5	
1 - 3	30,5	$p < 0,05$
1 - 4	52	$p < 0,01$
1 - 5	24	$p < 0,1$
2 - 3	17	
2 - 4	38,5	$p < o,01$

Stichproben	Rangdifferenzen
2 - 5	10,5
3 - 4	21,5
3 - 5	6,5
4 - 5	28

Das bedeutet, daß die Leukozytenwerte in dieser Untersuchungsgruppe nach 2 und 3 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert sehr deutlich abfallen und von der 3. zur 4. Woche eindeutig ansteigen.

4. Granulozyten

Anzahl der Blöcke: N = 9
Anzahl der Stichproben: K = 5

Rangsumme 1 = 33
" 2 = 39
" 3 = 22
" 4 = 17
" 5 = 24

Chi - Quadrat (Friedman) = 13,955 $p < 0,01$
Die Bedingungen sind korrigiert bei 4 Freiheitsgraden.

Multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox:

Stichproben	Rangdifferenzen	
1 - 2	6	
1 - 3	11	
1 - 4	16	
1 - 5	9	
2 - 3	17	$p < 0,1$
2 - 4	22	$p < 0,01$
2 - 5	15	
3 - 4	5	
3 - 5	2	
4 - 5	7	

Die Granulozyten fallen nach der 2. und 3. Woche besonders stark ab. Sie erreichen ihren Tiefstwert nach 3 Wochen.

5. Lymphozyten

Anzahl der Blöcke: N = 11
Anzahl der Stichproben: K = 5

Rangsumme 1 = 46
" 2 = 27
" 3 = 42
" 4 = 28
" 5 = 22

Chi - Quadrat (Friedman) = 15,7090 $p < 0,01$
Die Bedingungen sind korrigiert bei 4 Freiheitsgraden.

Multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox:

Stichproben	Rangdifferenzen	
1 - 2	19	
1 - 3	4	
1 - 4	18	
1 - 5	24	$p < 0,05$
2 - 3	15	
2 - 4	1	
2 - 5	5	
3 - 4	14	
3 - 5	20	$p < 0,05$
4 - 5	6	

Die Lymphozyten fallen nach 1 Woche bereits stark ab und haben ihren Tiefstwert nach 4 Wochen.

6. Monozyten

Anzahl der Blöcke: N = 11
Anzahl der Stichproben: K = 5

Rangsumme 1 = 48
" 2 = 28
" 3 = 32
" 4 = 26
" 5 = 31

Chi - Quadrat (Friedman) = 11,054 $p < 0,05$

Multiple Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox:

Stichproben	Rangdifferenzen	
1 - 2	20	
1 - 3	16	
1 - 4	22	$p < 0,05$
1 - 5	17	
2 - 3	4	
2 - 4	2	
2 - 5	3	
3 - 4	6	
3 - 5	1	
4 - 5	5	

Die Monozyten fallen also nach 1 Woche signifikant ab und bleiben dann bis nach 4 Wochen relativ konstant.

II.

b) i.m. - Applikation / bei Rezidiven

ausgewertet wurden nur die Mehrfachzyklen

Es wurden 6 Patienten mit ALL - Rezidiven im Rahmen des wiederholten COAP-Schemas mehrfach, meist in 4wöchigen Abständen mit ARA-C behandelt.
Dabei wurden insgesamt 50 Zyklen erfaßt und ausgewertet.
Die Dosis des ARA-C betrug pro Behandlungszyklus für 5 Tage 2 x täglich 60mg ARA-C pro m^2 Körperoberfläche.

		Ausgangs-wert	nach 1Woche	nach 2Wochen	nach 3Wochen	nach 4Wochen
Hb g%		11,3	10	10,1	11,1	12,1
	s	1,8	1,6	1,6	1,7	2,1
Thrombozyt./ mm^3		220000	165000	71000	211000	205000
	s	91000	72000	48000	92000	90000
Leukozyt./ mm^3		3680	2350	2680	3020	3420
	s	1700	960	1790	1600	1800
neutrophile Granuloz./ mm^3		1606	1308	1263	1393	1889
Lymphoz./ mm^3		1422	823	1067	1445	1365
Monoz./ mm^3		504	179	787	546	430

Beurteilung:

a) Das Hämoglobin fällt nach der 1. und 2. Woche um ca. 10% und steigt dann auf Werte über dem Ausgangswert an.
b) Die Thrombozyten fallen nach 2 Wochen auf 71000 ab und steigen in der 3. und 4. Woche wieder zum Ausgangswert an.
c) Die Leukozyten fallen nach 1 Woche auf 64% ab und erholen sich langsam. Sie haben nach 4 Wochen nahezu den

Ausgangswert erreicht.

d) Die Granulozyten fallen nach 2 Wochen deutlich ab. Nach 4 Wochen steigen die Werte wieder über den Ausgangswert.

e) Die Lymphozyten fallen nach 1 Woche stark ab und sind nach 3 Wochen wieder am Ausgangswert.

f) Die Monozyten fallen nach 1 Woche deutlich ab und sind dann wieder ungefähr beim Ausgangswert.

c) i.m. - Applikation / bei sämtlichen ALL - Zyklen

Behandelt wurden 25 Patienten. Insgesamt werden 75 Zyklen beurteilt.

	Ausgangs-wert	nach 1Woche	nach 2Wochen	nach 3Wochen	nach 4Wochen
Hb g%	11,05	9,95	9,7	10,55	11,55
Thrombozyt./mm³	184050	157500	105000	214500	214000
Leukozyt./mm³	5200	3685	3100	2870	3721
neutophile Granuloz./mm³	2650	2452	1579	1382	2092
Lymphoz./mm³	1905	1090	1355	1395	1250
Monoz./mm³	682	245	585	423	403

Beurteilung:

a) Das Hämoglobin fällt nach 1 Woche um ca. 10% ab und erreicht nach 4 Wochen den Ausgangswert.

b) Die Thrombozyten fallen nach 2 Wochen deutlich ab auf ca. 57% und steigen dann in der 3. und 4. Woche auf Werte über dem Ausgangswert an.

c) Die Leukozyten fallen nach 3 Wochen auf ca. 55% ab und erholen sich in der 4. Woche; den Ausgangswert erreichen sie jedoch nicht.
d) Die Granulozyten fallen wie die Leukozyten gesamt nach 3 Wochen stark ab und erholen sich dann wieder.
e) Die Lymphozyten fallen in der 1. Woche ab und bleiben dann relativ konstant.
f) Die Monozyten fallen in der 1. Woche ebenfalls sehr deutlich ab und erholen sich danach auf Werte um 400.

d) i.v. - Applikation

Es wurden 6 Patienten, die an ALL erkrankt waren, mit ARA-C i.v. behandelt.
Dabei wurden 7 Zyklen beobachtet.
Dosis: Die Patienten erhielten 100mg ARA-C pro m^2 Körperoberfläche als Dauertropf über den Tag für 5 Tage.

	Ausgangswert	nach 1Woche	nach 2Wochen	nach 3Wochen
Hb g%	10,3	10,3	8,0	9,3
Thrombozyt./mm^3	90160	96000	60670	62670
Leukozyt./mm^3	33390	7790	5550	3560

Beurteilung:

a) Das Hämoglobin fällt nach 2 Wochen auf 8,0 g% ab und steigt nach 3 Wochen auf 9,3 g% an.
b) Die Thrombozyten fallen nach 2 Wochen auf 67% ab.
c) Die Leukozyten fallen in der 1. Woche sehr rasch ab und sinken dann bis zur 3. Woche auf Werte um 3500.

Abb.10: Hämoglobin-Mittelwerte in g% bei ALL
i.v. - Applikation

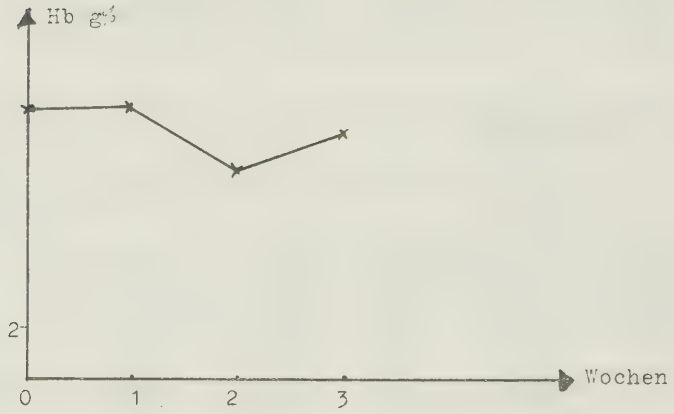
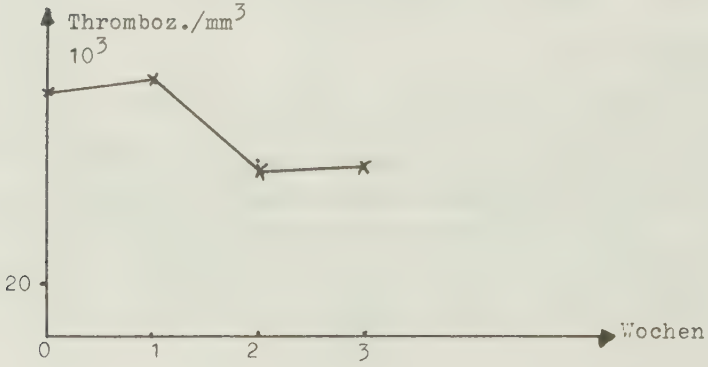


Abb.11: Thrombozyten-Mittelwerte bei ALL
i.v. - Applikation



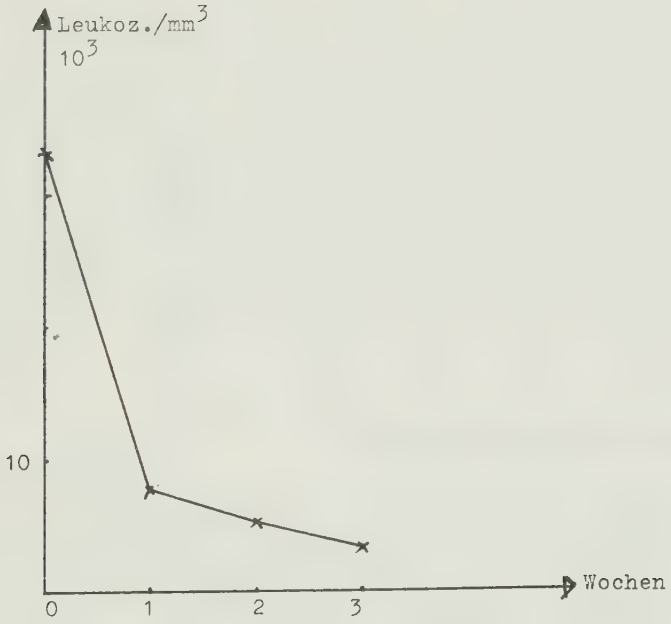


Abb.12: Leukozyten-Mittelwerte pro mm^3 bei ALL i.v. - Applikation

e) Vergleich i.m. - i.v. bei ALL

1. Der Hämoglobinwert fällt bei i.v. - Applikation etwas stärker ab (ca. 10%) .
2. Die Thrombozyten fallen bei beiden Gruppen nach 2 Wochen deutlich ab. Sie steigen bei der i.m. - Gruppe in der 3. und 4. Woche wieder auf den Ausgangswert an.
3. Die Leukozyten fallen bei beiden Applikationsformen vom Ausgangswert zur 3. Woche signifikant ab. Bei der i.m. - Applikation steigen die Leukozytenzahlen von der 3. zur 4. Woche wieder deutlich an. Für die i.v. - Applikation kann über einen Anstieg der Leukozyten nach 4 Wochen keine Aussage gemacht werden.

f) Knochenmarkstransplantation

Bei 2 Patienten wurde durch i.v. - Applikation von ARA-C in Verbindung mit anderen Cytostatica das Knochenmark so stark unterdrückt, daß im peripheren Blutbild keine Leukozyten mehr zu finden waren. Danach wurde bei beiden Patienten eine Knochenmarkstransplantation durchgeführt.

Patient 1 erhielt für 3 Tage täglich 200mg ARA-C als Dauertropfinfusion. 14 Tage nach Behandlungsbeginn waren keine Leukozyten mehr vorhanden. Die Thrombozyten waren auf ca. 30% vom Ausgangswert abgefallen. Das Hämoglobin wurde nur geringfügig beeinflußt.

Patient 2 erhielt für 5 Tage täglich 240mg ARA-C als Dauertropf. 11 Tage nach Beginn der Therapie waren die Leukozyten auf Null, die Thrombozyten auf 20% abgefallen. Auch das Hämoglobin war auf etwa 60% gefallen.

Diese beiden Patienten wurden in meinen übrigen Beobachtungen nicht berücksichtigt.

III. Vergleich insgesamt von i.m. - i.v. - Applikation

Beurteilt werden 129 i.m. - Zyklen und 11 i.v. - Zyklen.

1. i.m. insgesamt

	Ausgangswert	nach 1Woche	nach 2Wochen	nach 3Wochen	nach 4Wochen
Hb g%	11,45	10,7	9,8	10,7	11,7
Thrombozyt./mm³	208500	152750	135500	235000	226500
Leukozyt./mm³	5875	4400	4000	4550	4936
neutrophile Granuloz./mm³	3080	2810	1583	1546	2675
Lymphoz./mm³	1763	1190	1560	1627	1415
Monoz./mm³	784	266	596	507	507

2. i.v. insgesamt

	Ausgangswert	nach 1Woche	nach 2Wochen	nach 3Wochen
Hb g%	11,34	10,1	8,95	9,2
Thrombozyt./mm³	63600	70500	40500	68200
Leukozyt./mm³	24500	5170	4175	8655

3. Beurteilung und Vergleich

a) Der Hämoglobinwert fällt sowohl bei der i.m. - Applikation als auch bei der i.v. - Applikation nach 2 Wochen signifikant ab. Während er bei der i.v. - Applikation auch nach 3 Wochen deutlich erniedrigt bleibt, steigt der Hämoglobinwert bei der i.m. - Applikation nach 4 Wochen wieder auf den Ausgangswert an.

b) Die Thrombozyten fallen bei beiden Gruppen deutlich ab und haben ebenfalls nach 2 Wochen den tiefsten Wert, ca. 65% des Ausgangswertes.
Sie erholen sich bei beiden Applikationsformen nach 3 Wochen auf Werte über dem Ausgangswert!

c) Die Leukozyten haben ebenfalls in beiden Gruppen nach 2 Wochen den tiefsten Wert, bei i.m. - Applikation ca. 68% des Ausgangswertes, bei i.v. -Applikation ca. 17% des Ausgangswertes.
Bei beiden Gruppen steigen die Leukozyten in der 3. und 4. Woche nach Therapiebeginn wieder etwas an, erreichen jedoch nicht den Ausgangswert.

IV. Frage der Erhaltungstherapie

Zunächst wurde versucht, einen Vergleich zwischen den jeweils entsprechenden Zyklen der Patienten mit Mehrfachbehandlung zu ziehen. Es konnte hierbei jedoch keine signifikante Beobachtung gemacht werden.

Vergleicht man die Werte des peripheren Blutbildes bei den 25 ALL - Erstzyklen mit denen der 50 ALL - Mehrfachzyklen, so zeigt sich bei den Erstzyklen eine weitaus deutlichere Wirkung des ARA-C. Bei beiden Gruppen war eine Reaktion in der 2. Woche zu sehen, in der 3. Woche war bei Mehrfachzyklen keine Wirkung mehr nachweisbar.

Es wurden statistisch erfaßt:
Die Ausgangswerte der Leukozyten bei Erst- und Mehrfachzyklen. Sie wurden verglichen mit den Leukozytenwerten 3 Wochen nach Behandlungsbeginn, da zu diesem Meßzeitpunkt die meisten Werte zur Verfügung standen.
Diese beiden Zeitpunkte wurden einem K-Sample-Friedman-Test unterzogen (47).

Hierbei zeigte sich folgendes Ergebnis:

Friedman-Test für Sample 1 (Erstzyklen)
Chi^2 = 19,72727
Friedman-Test für Sample 2 (Mehrfachzyklen)
Chi^2 = 3,523809

Für Erstzyklen ist demnach eine eindeutige Wirkung des ARA-C auf die Leukozyten nachgewiesen (Verhalten vom Ausgangswert zur 3. Woche).
Für Mehrfachzyklen konnte eine signifikante Wirkung mit der angegebenen Dosis nicht nachgewiesen werden.
Man kann also vermuten, daß die Wirkung des ARA-C auf das periphere Blutbild bei Mehrfachzyklen abnimmt!

V. Diskussion und Zusammenfassung

Cytosin - Arabinosid ist eines der wirksamsten Medikamente zur Behandlung der akut myeloischen Leukämie(7,8,9, 12,16,22), und wird in zahlreichen Chemotherapie-Protokollen auch zur Behandlung der akut lymphatischen Leukämie eingesetzt(4,5,39,44,46,48,53,55,56)
Nachteilig für seine Anwendung ist die rasche Inaktivierung durch die Cytosin-deaminase zu dem biologisch unwirksamen Metaboliten Arabinosid - Uracil (15)
Cytidin-deaminase findet sich vor allem in menschlicher Leber(15, 32, 33)

Pharmakokinetische Studien ergaben, daß nach einmaliger intravenöser Gabe Arabinosid Cytidin mit einer Halbwertzeit von 12 Minuten im Plasma verdünnt wird (32, 33)
Innerhalb von 24 Stunden nach einmaliger intravenöser Gabe von ARA-C wurden 80% des Medikamentes im Urin ausgeschieden. 72% erschienen dabei in der unwirksamen Form des Arabinosid - Uracil und nur 8% als Arabinosid - Cytidin (32). Auf Grund dieser Daten erfolgte u.a. bei der klinischen Anwendung des Cytidin - Arabinosids die Application als 24 Stunden-Dauertropf-Infusion meistens über 5 Tage. Diese Maßnahme garantiert einen genügend hohen Plasmaspiegel. So wurde ein Plasmaspiegel von 0,05 μg/ml konstant gemessen, wenn eine kontinuierliche Infusion von Cytidin-Arabinosid in einer Dosis von 100 mg/m^2 Körperoberfläche pro Tag angeboten wurde. Interessanterweise findet sich im Liquor cerebrospinalis kaum Cytidin-deaminase. Dies erklärt die Wirksamkeit einmaliger intrathekaler Cytidin-Arabinosid-Gaben bei Meningiosis leucaemica (32). Es wurde nach einmaliger i.th. - Gabe von 50 mg/m^2 Körperoberfläche nach 7 Stunden noch eine Konzentration von 50 μg/ml nachgewiesen. Man kann auf Grund

der Halbwertzeit des Cytosin-Arabinosids im Liquor eine therapeutisch effektive Konzentration von 24 Stunden annehmen.
Beide Formen der oben beschriebenen Applikation sind also zweifelsfrei geeignet, innerhalb der Generationszeit leukämischer Zellen wirksame Plasma- bzw. Liquorkonzentrationen zu erzielen.
Eines der Ziele der modernen onkologischen Therapie ist nun aber, weitgehend unnötige Krankenhausaufenthalte den Patienten zu ersparen und möglichst eine ambulante Betreuung der Patienten zu erreichen. Ein als optimal zu bezeichnender Weg war die Einführung einer tragbaren intravenösen Infusionspumpe zur kontinuierlichen subkutanen ARA-C Applikation. Es konnte ein therapeutisch effektiver Plasmaspiegel des ARA-C mit dieser Methode nachgewiesen werden.(10)

In den hier vorgelegten Untersuchungen sollte geprüft werden, ob ARA-C intramuskulär im Abstand von 12 Stunden appliziert, eine der intravenösen Gabe gleichwertige biologische Effektivität aufweist. Hinweise für die Möglichkeit einer intramuskulären Applikation ergaben sich aus Untersuchungen von Ho 1977.
Bei diesen Studien wurde Cyclocytidin intramuskulär appliziert. Es konnte gezeigt werden, daß Cyclocytidin innerhalb des Muskels zu Arabinosid-Cytidin hydrolisiert wird und dann wie bekannt zu Arabinosid-Uracil desaminiert wird. Nach der Injektion von Cyclocytidin intramuskulär oder subcutan kam es zur raschen Resorption. Wurde nun im Plasma der Cytidin-Arabinosid-Spiegel gemessen, erreichte er nach einer Stunde den höchsten Wert von 1 μg/ml Plasma, wenn 200 mg Cyclocytidin/m^2 Körperoberfläche gespritzt wurden. Der Abfall des Plasmaspiegels war vollkommen identisch mit demjenigen

Plasmaspiegel, der nach intravenöser Gabe in der gleichen Dosis erreicht wurde. Allerdings lagen die Plasmaspiegel innerhalb der ersten Stunde nach intravenöser Gabe höher. Wurde planimetrisch die Fläche der Konzentrationsabfallkurve bestimmt (Konzentration mal Zeit), war sie identisch für intravenöse, intramuskuläre oder subcutane Gabe. Andererseits wurde bei oraler Gabe eine unvollständige Resorption nachgewiesen.

In den hier vorgelegten Experimenten sollte die biologische Wirkung von ARA-C nach intramuskulärer Gabe überprüft werden.
Zum Vergleich gegenüber einer intravenösen Gabe diente vor allen Dingen die Wirkung auf periphere Blutbildparameter. Die Dosis des ARA-C pro m^2 Körperoberfläche wurde bei der intramuskulären Applikation um 20 % gegenüber der intravenösen erhöht. Der Abstand der intramuskulären Gabe betrug 12 Stunden. Es wurden 3 Patienten, die an AML erkrankt waren und 25 Patienten mit ALL mit ARA-C intramuskulär behandelt. Zum Vergleich standen 6 Patienten mit ALL und 2 Patienten mit AML, die mit ARA-C intravenös behandelt wurden. Insgesamt wurden 129 Zyklen nach intramuskulärer Gabe beurteilt gegenüber 11 Zyklen nach intravenöser Gabe. Die Behandlung der Patienten erfolgte ambulant. Die Patienten kamen z.T. unregelmäßig nach 1,2,3 und 4 Wochen zu Kontrollen des peripheren Blutbildes in die Klinik. Am regelmäßigsten kamen die 25 Patienten mit ALL, die erstmals mit ARA-C behandelt worden waren, zur Kontrolle. Für diese Gruppe wurde mit Hilfe des Friedman - Testes ein statistisch signifikanter Einfluß des ARA-C auf sämtliche Parameter des peripheren Blutbildes (Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten) bei intramuskulärer Applikation nachgewiesen.
Ein Vergleich der intramuskulären zur intravenösen Gabe

zeigte, daß annähernd gleiche biologische Wirksamkeit auf die gemessenen Parameter erzielt werden konnte.

Wurde die Wirkung des ARA-C auf Leukozyten nach einmaliger oder mehrfacher Gabe von ARA-C bei Patienten mit ALL ermittelt (nur bei i.m. - Applikation), zeigte sich ein signifikanter Unterschied: Bei Erstzyklen wurde eine statistisch eindeutige Veränderung der Leukozyten nachgewiesen, bei Mehrfachzyklen ließ sich diese Veränderung nicht statistisch signifikant nachweisen. Dieser Effekt deutet auf die Ausbildung einer Resistenz gesunder Blutzellen gegenüber ARA-C hin. Zu dieser Beobachtung paßt, daß nach mehrfacher Gabe von ARA-C bei Kulturen von Hela-Zellen die Cytidin-deaminase - Aktivität anstieg.(40) Ein gleicher Effekt wurde auch bei menschlichen Leukämiezellen nachgewiesen.(51)
Andere Untersuchungen konnten zeigen, daß die Aktivität der Cytidin-deaminase anstieg mit der Ausreifung normaler sowie leukämischer Leukozyten.(18, 21)
Aus diesen Untersuchungen und unseren Befunden ergibt sich ein gewisser Hinweis für die widersprechenden Ergebnisse bei mehrfacher Gabe von Cytidin-Arabinosid und der immer wieder beobachteten Resistenz von Körperzellen gegen dieses Medikament.

Das eigentliche Ziel dieser Arbeit, nämlich der Nachweis, daß ARA-C auch bei intramuskulärer Applikation zur Therapie der AML und ALL angewandt werden kann, konnte, soweit das im Rahmen chemotherapeutischer Protokolle möglich ist, unseres Erachtens erbracht werden.

VI. Nebenwirkungen

(3,12,25,28,41,42,44,50,52,57)

1. Fieber: Bei 13 Patienten mit ALL wurden nach Therapie Temperaturen über 39' C gemessen.
Alle Patienten mit AML reagierten mit hohem Fieber.

2. Schleimhautulcerationen der Mundschleimhaut wurden in 3 Fällen beobachtet.

3. Übelkeit und Erbrechen stellte sich bei 2 Patienten ein.

4. Kopfschmerzen: Darüber klagte 1 Patient.

5. Leberschädigung: Bei 2 Patienten wurde eine kurzfristige Erhöhung von GOT und GPT gemessen.

6. Marksupression ist in dieser Anwendung des Medikaments erwünscht.

7. Lokale Verträglichkeit: Die lokale Verträglichkeit bei i.m. - Gabe war gut. Es wurden keine lokalen Reaktionen beobachtet.

3. Literaturzusammenstellung

1. Abbrederis, K.: Akute Leukämie; Therapie in drei Phasen;
   Selecta XIX (1977), Nr. 20, S. 1949
2. Armitage,J.O.; Burns,C.P.: Maintenance Therapy of Adult Acute Nonlymphoblastic Leukemia - Argument against Need for Central Nervous System Prophylaxis.
   Cancer 41 (1978), 697
3. Armitage,J.O. et al.: Liver Disease Complicating Management of Acute Leukemia during Remission.
   Cancer 41 (1978) 737
4. Armitage,J.O., Burns,C.P.: Remission Maintenance of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia.
   Medical and Pediatric Oncology 3 (1977) 53
5. Aur,R. et al.: Childwood Acute Lymphoblastic (ALL) - Study IX
   Proceedings of ASCO Abstracts 19 (1978) March, S. 343
6. Baccarani,M. et al.: Cell Flux Studies during Chemotherapy with Multiple Doses of Arabinosyl Cytosine in Chronic Myeloid Leukemia.
   Leukemia Research 1 (1977) 283
7. Bodey,G.P.; Freireich,E.J.; Monto,R.W.: Cytosine arabinoside therapy for acute leukemia in adults.
   Cancer Chemother. Rep. 53, 59-66, (1969)
8. Bodey,G.P.; Coltman,C.A.jr.; Freireich,E.J.: Combination chemotherapy with arabinosyl cytosine (Ara-C) in adult acute leukemia.
   Cancer Chemother. Rep. Pt.1, 57 (1973) 112
9. Bodey,G.P. et al.: 5 - Azacytidine and Arabinosyl Adenine for the Treatment of Acute Leukemia.

Leukemia Research 1 (1977) 257

10. Bottino,J, et al.: Continuous iv Arabinosylcytosine (ARA-C) Delivered by a New Portable Infusion System.
Proceedings of ASCO Abstracts 18 (1977) March , S. 282

11. Bruntsch,U.; Osicka,U.; Gallmeier,W.M.; Seeber,S.; Schmidt,C.G.: Ergebnisse einer kombinierten Chemotherapie bei therapieresistenten Leukämien der Erwachsenen.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 2478-2482

12. Buchanan,J.G.: Cytosine Arabinoside Therapy for Acute Myeloid Leukemia in Adults.
New Zealand Med. Journal, Sept. 1971, Vol. 74, No. 472, Pages 153-159

13. Büchner,T. et al.: Induktionsbehandlung der akuten myeloischen Leukämie mit Cytosin-Arabinosid-Daunorubicin, zusätzlicher Effekt von Ifosfamid und Vincristin.
Blut 36 (1978), 371

14. Büchner,T.; Kamanabroo,D.; Urbanitz,D.; Hiddemann,W. und van de Loo,J.: Induktionsbehandlung der akuten ML mit Cyt.Arab.
Blut 36 (1978), 371-376

15. Camiener,G.W.; Smith,C.G.: Studies of the enzymatic deamination of cytosine arabinoside.
Biochem. Pharmacol. 14, 1405-1416 (1965)

16. Cavalli,F. et al.: Die Behandlung der akuten myeloischen Leukämie im ersten Rückfall mit einer zytostatischen Kombination.
Schweiz. med. Wschr. 106 (1976) Nr.38, S.1265

17. Cavalli,F.: Fortschritte in der Behandlung der akuten Leukämien.
Schweiz. med. Wschr. 108 (1978) Nr.32, S.1233

18. Chabner,B.A.; Hohns,D.G.; Coleman,C.M.: Purification and properties of cytidine deaminase from normal and leukemic granulocytes.
J. Clin. Invest. 53: 922-931 (1974)
19. Chang,P. et al.: Levamisole (L), Cytosine Arabinoside (ARA-C) and Daunorubicin (DNR) Induction Therapy of Adult Acute Nonlymphocytic Leukemia (ANLL).
Proceedings of ASCO Abstracts 19 (1978) March, S. 370
20. Choi,S.I.; Simone,J.V.: Acute Nonlymphocytic Leukemia in 171 Children.
Medical and Pediatric Oncology 2 (1976), 119
21. Coleman,C.M.; Stoller,R.G.; Drake,J.C.: Deoxcytidine kinase: properties of the enzyme from human leukemic granulocytes.
Blood 46: 791-803 (1975)
22. Ellison,R.R.; Holland,Y.F.; Weil,M.: Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults.
Blood 32: 507-523, (1968)
23. Frei, Boston: Pers. Memory
24. Freireich,F. et al.: Therapie der akuten Leukämien.
in: R.Gross, v.de Loo - Leukämie;
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972, S. 507
25. Fülle, H.H.: Induktions- und Erhaltungstherapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen durch sequentielle Anwendung zytostatischer Chemotherapiekombinationen.
Med. Klin. 72 (1977), Nr. 15, S. 642
26. Gerecke,D.; Kaulen,H.D.; Hirschmann,W.D.: Erste klinische Erfahrungen mit einem modifizierten COAP - Schema bei akuten Leukosen des Er-

wachsenen.
Verhandlungen der Dt. Ges. für innere Medizin, 81. Band 1975

27. Greenberg,M.L.; Waxman,S.: Sequential Use of Methotrexate, Folinic Acid, and Cytosine Arabinoside in Treatment of Acute Leukemia.
European Journal of Cancer 12 (1976) 617

28. Griner,P.; Elbadawi,A.; Packman,Ch.: Veno-Occlusive Disease of the Liver after Chemotherapy of Acute Leukemia. Report of two Cases.
Ann Intern Med, 85 (5), 578-82, Nov. 76

30. Hirschmann,W.D.: Therapie der akuten Leukämie des Erwachsenen.
Dtsch. med. Wschr. 103 (1978), Nr. 4, S.144

31. Hirschmann,W.D.; Kovacs,E.L.; Gerecke,D.; Kaulen,H.D.; Voigtmann,R.; Gross,R.: Zur Applikationsweise und Inaktivierung von Cytosin-Arab. bei akuten Leukämien.
Verhandlungen der Dt. Ges. für innere Medizin 81. Band 1975

32. Ho,D.H.W.: Potential advances in the clinical use of arabinosyl cytosine.
Cancer Treatment Rep. 61: 717-722, (1977)

33. Ho, D.H.W.; Rodriguez,V.; Loo,T.L.: Clinical pharmacology of $0^2 - 2^1$ - cyclocytidine.
Clin. Pharmacol. Ther. 17: 66-72 (1975)

34. Krepler,P.; Kummer,M.; Pawlowski,K.: Erfahrungen bei der Behandlung akuter Leukämien von Kindern mit Cytosin-Arabinosid.
Österreich. Zeitschrift für Erforschung und Bekämpfung der Krebskrankheit. Heft 1 / 72

35. Lay,H.N.; Colebatch,H.J.; Ekert,H.: Experiences with Cytosine Arab. in Childhood Leukemia and Lymph.
The Medical Journal of Australia 7 /74

36. Love,R.R.; Kaboth,J.: Remissionsquote und Überlebenszeit bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie.
Med. Klinik 73 (1978), Nr. 5, S. 141
37. Love,R.R.; Kaboth,J.: Remissionsbeeinflussende Faktoren bei akuter myeloischer Leukämie.
Med. Klinik 72, Nr. 15 (1977), 631
38. Mackinney,A.; Flynn,B.: Cytosine Arabinoside Modulation of the Mitotic Index in Treatment of Adult Acute Leukemia.
Am. Hematol, 5 (2), 93-9, 1978
39. Marsmann,C. et al.: Concepts in Therapy of its Relaps in Acute Lymphoblastic Leukemia - Experience with 28 Children.
Klinische Pädiatrie 189 (1977), 41
40. Meyers,R.; Malathi,V.G.; Cox,R.P.: Studies on nucleoside deaminase.
J. Biol. Chem. 248: 5905-5913 (1973)
41. Moreno,H. et al.: Cytosine Arabinoside and 6-Thioguanine in Treatment of Childhood Acute Myeloblastic Leukemia.
Cancer 40, (1977), 998
42. Nitschke,R.; Morgan,S.; Starling,K.; Vietti,T.: Toxicity Study of Cytosine Arabinoside and Methotrexate in the Maintenance Therapy of Childhood Leukemia. A Southwest Oncology Group Study.
Clin. Pharmacol., 18 (2-3), 131-5, Beb./Mar 78
43. Pralle,H.; Löffler,H.: Erfahrungen mit der Kombinationschemotherapie bei unreifzelligen granulozytären Leukämien des Erwachsenen.
Med. Welt 26 (1975) 1783-1785
44. Riehm,H.; Gadner,H.; Welte,K.: Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblasti-

schen Leukämie des Kindes.
Klin. Pädiat. 189 (1977) 89-102

45. Ritter,J.; Oehme,J.: Einfluß von Cytostatica auf Lymphozyten - Subpopulationen bei Kindern mit ALL.
Verhandlungen ärztl. Gesell. - 12. Arbeitstagung für pädiatrische Forschung in Göttingen, März 1976
Klin. Wschr. 55, Nr. 1, (1977), 85

46. Ritter,J. et al.: Einfluß der Erstbehandlung auf den Verlauf der akuten Lymphatischen Leukämie (ALL) im Kindesalter.
Med. Klinik 73, (1978), Nr. 1, S.23

47. Sachs,L.: Angewandte Statistik
4.Auflage, S.422 ff., Springer - Berlin/ Heidelberg/New York 1975

48. Sallan,S.E. et al.: Chemotherapy with Cyclophosphamide, Vincristine, Cytosine Arabinoside and Prednisone COAP in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia ALL.
Medical and Pediatric Oncology 3 (1977) 359

49. Skipper,H.E.; Schabel,F.M.jr; Wilcox,W.S.: Experimental evalutation of potential anticancer agents. XXI.Scheduling of arabinosyl cytosine to take advantage of its S-phase specificity against leukemic cells.
Cancer Chemother. Rep. 51: 125-141, (1967)

50. Slavin,R.; Dias,M.; Saral,R.: Cytosine Arabinoside induced Gastrointestinal Toxic Alternations in sequential Chemotherapeutic Protocols: A Clinical - Pathologic Study of 33 Patients.
Cancer, 42 (4), 1747-59, Oct.78

51. Steuart,C.D.; Burke,P.J.: Cytidine deaminase and the development of resistance to arabinosyl cytosine. Nature 233: 109-110 (1971)

52. Tobias,J.S. et al.: Bacterial Infection and Acute Myeloblastic Leukemia - Analysis of 200 Patients Undergoing Intensive Remission Induction Therapy.
European Journal of Cancer 14, (1978), 383

53. Vietti,T.; Land,V.; Ragab,A.: Management of Acute Leukemia .
Clinical Pediatric Oncology , II.Edition St. Louis 1977

54. Weinstein,H. et al.: Pharmacology of Cytosine Arabinoside (a-C).
Proceedings of AACR Abstracts 19 (1978) March, S.157

55. Wilmanns,W.; Mainzer,K.; Müller,D.; Talke,H.: Zur Behandlung akuter Leukämien mit Cytosin-arabinosid.
Dt. Med. Wochenschrift Nr. 52, (1968), 2509-2516

56. Wilmanns,W.: Therapie akuter Leukämien.
Münchn. Med. Wschr. 115 (1973), Nr. 18

57. Wilms,K.: Chemotherapie akuter Leukosen.
Therapiewoche Heft 24 / 73

58. Witte,S.; Goldenberg,D.: Erste klinische Erfahrungen mit den Antimetaboliten ARA-C bei der Chemotherapie von Hämoblastosen.
Med. Welt 18, N.F., (1967), 1838-1840

Lebenslauf

Geboren am 4.Oktober 1945 in Schloss - Stetten, Kreis Künzelsau, Württemberg, als erster Sohn von Sepp Prentl und Ehefrau Marion, geb. von Stetten.
Abitur Frühjahr 1964 am Kepler Gymnasium Ulm
1964 bis 1967 Bundeswehr
Seit Sommer - Semester 1967 Medizinstudium an der Universität München
Staatsexamen am 6.12.1972
Approbation als Arzt am 7.1.1974
Anerkennung als Allgemeinarzt am 2.7.1979
Verheiratet seit Mai 1972, vier Kinder